

УДК 616.152.112
ББК Р 41 (032)

Л. А. Забродина

аспирант, Забайкальский государственный гуманитарно-педагогический
университет им. Н.Г. Чернышевского (Чита, Россия),
e-mail: vikazabrodina@mail.ru

Е. В. Альфонсова

кандидат медицинских наук, доцент, Забайкальский государственный
гуманитарно-педагогический университет им. Н.Г. Чернышевского (Чита, Россия),
e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru

Роль метаболического ацидоза в развитии нарушений системы гемостаза и возникновении ДВС-синдрома у больных в критическом состоянии¹

С целью изучения и выявления значимости нарушений кислотно-щелочного равновесия в развитии ДВС-синдрома был проведен ретроспективный анализ 30 историй болезни пациентов хирургического профиля с метаболическим ацидозом. Корреляционный анализ позволил выявить статистически значимые обратные корреляции между МНО и концентрацией стандартных бикарбонатов (SB), буферных оснований (BE), tCO_2 между ПВ и концентрацией бикарбонатов (HCO_3^-); АЧТВ и tCO_2 . На фоне коррекции КЩР определились прямые значимые корреляции между концентрацией фибриногена и pH, pO_2 , SB, BE, tCO_2 , HCO_3^- ; между АЧТВ и SB и обратные между МНО и pCO_2 , HCO_3^- . Таким образом, метаболические нарушения у больных в критических состояниях являются фактором риска в развитии ДВС-синдрома.

Ключевые слова: кислотно-щелочное равновесие, метаболический ацидоз, критическое состояние, гемостаз, ДВС-синдром.

L. A. Zabrodina

graduate student, Zabaikalsky State Humanitarian Pedagogical
University named after N. G. Chernyshevsky (Chita, Russia),
e-mail: vikazabrodina@mail.ru

E. V. Alfonsova

Candidate of Medicine, associate professor, Zabaikalsky State Humanitarian
Pedagogical University named after N. G. Chernyshevsky (Chita, Russia),
e-mail: elena-alfonsova@yandex.ru

The Role of Metabolic Acidosis in the Development of Hemostasis System Disorders and the Occurrence of DIC-syndrome in Critical Condition Patients

A retrospective analysis of 30 metabolic acidosis surgical patients' cases was carried out in order to study and identify the significance of disturbances of acid-base balance (ABB) in the development of disseminated intravascular coagulation (DIC). A correlation analysis revealed statistically significant inverse correlations between the International Normalized Ratio (INR) and the concentration of standard bicarbonate (SB), base excesses (BE), total CO_2 , between prothrombin time (PT) and concentration of bicarbonates (HCO_3^-); activated partial thromboplastin time (aPTT) and total CO_2 . Against the background of correction of the acid-base balance the study defined direct significant correlations among the concentration of fibrinogen and blood pH, pressure of oxygen (pO_2), SB, BE, tCO_2 , HCO_3^- , between aPTT and SB. Thus, metabolic disorders of patients in critical conditions are a risk factor in the development of DIC-syndrome.

Keywords: acid-base balance (ABB), metabolic acidosis, critical condition, hemostasis, DIC-syndrome.

Нарушения кислотно-основного и водно-электролитного баланса являются скорее правилом, чем исключением у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Всегда, когда имеется дисфункция жизненно-важных систем респираторной, сердечно-

¹ Работа выполнена в рамках Государственного задания вузу Минобрнауки РФ, № 4.3604.2011.

сосудистой и мочевыделительной, становится невозможной ауторегуляция баланса кислот, оснований, электролитов и воды. Расстройства водно-электролитного и кислотно-основного баланса, будучи не распознанными и нескорректированными, во многом определяют исход лечения основного заболевания [9; 8; 4; 6].

Согласно данным литературы, продукты анаэробного метаболизма, вызывающие ацидоз, представляют реальную опасность для организма, так как способны не только нарушать функцию, но и приводить к морфологическим изменениям в различных органах и тканях [9; 1; 2]. Накопление молочной кислоты, известной в качестве крупного донора протонов, изменяет гемостатические и реологические свойства крови, усиливает гипоксию тканей и уменьшает функцию энергообразования в клетках, вследствие разобщения гликолиза и цикла Кребса снижает ресинтез АТФ и ведёт к увеличению энтропии в организме [3; 7; 11]. Нарушение микроциркуляции, тканевая гипоксия, ацидоз лежат в основе развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и приводят к развитию тромбогенных осложнений, которые являются одной из основных причин гибели больных [2; 5; 9; 12; 13]. В связи с этим исследование роли нарушений кислотно-щелочного баланса в развитии ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности у больных в критических состояниях имеет большое практическое значение [2; 3; 6; 8].

Целью исследования явилось выявление роли метаболического ацидоза в развитии ДВС-синдрома у больных хирургического профиля в критическом состоянии.

Материалы и методы. Нами был проведен ретроспективный анализ 30 историй болезни пациентов с нарушениями кислотно-основного равновесия в виде ацидоза, которые находились на стационарном лечении в отделениях хирургического профиля краевой клинической больницы г. Читы в период 2008–2010 гг. Возраст больных составил 48 ± 3 года, из них 18 мужчин и 12 женщин. Исследуемую группу составили больные с диагнозами: острый панкреатит и панкреонекроз (20 %); травмы грудной клетки (16,7 %); перитонит различной этиологии (13,3 %) и онкопатология (13,3 %); флегмона стопы (10 %), отравления суррогатами алкоголя (10 %), абсцесс прямой кишки (10 %), язвенная болезнь желудка (6,7 %). У всех пациентов были диагностированы критические состояния: полиорганная недостаточность 50 %, сепсис и уросепсис 10 %, перитонит 16,7 %, гиповолемический шок 10 %, шоки различного происхождения 13,3 %. Лечение проводилось согласно принятым протоколам, для коррекции метаболического ацидоза применялся 4 % раствор натрия гидрокарбоната и оксигенотерапия (гипербарическая оксигенация). Количество дней, проведённых в стационаре, колебалось от 3 до 10. Группу сравнения составили 30 больных хирургического профиля, сопоставимые по полу и возрасту без нарушений кислотно-основного равновесия.

Оценивались параметры кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и водно-электролитного баланса (на анализаторе газов и электролитов – RapidPoint 400); pH крови, pCO_2 , tCO_2 , pO_2 , BE, SBC, HCO_3 , и показатели системы гемостаза (на коагулометре Thrombotimer 4); концентрация фибриногена, тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), β -нафтоловый тест, количество тромбоцитов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных программ Microsoft Office Excel 2007. Перед проведением расчётов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи метода оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манни-Уитни. В качестве достоверных считали результаты при достижении уровня значимости $p < 0,05$. С целью выявления зависимости между показателями КЩР и гемостаза рассчитывали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Тесноту связи между признаками оценивали, считая значения коэффициента $\leq 0,3$ показателями слабой; значения $> 0,3$ и $< 0,7$ – умеренной, а значения $\geq 0,7$ – высокой силы связи. Статистически значимыми признавали связи при коэффициенте корреляции (r_s) $\geq 0,37$.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных показал, что уже при поступлении в стационар в исследуемой группе изначально были выявлены нарушения КЩР: сдвиг pH крови от 7,3 и ниже, гипоксия, падение pCO_2 , tCO_2 , низкий уровень стандартных бикарбонатов (SB) (в среднем на 6,34 мэкв/л (27 %) ниже нормы), снижена концентрация бикарбонатов (HCO_3), определяются отрицательные значения концентрации буферных оснований (BE), что указывает на их дефицит и подтверждает развитие метаболического ацидоза (табл. 1). По данным коагулограммы отмечалось удлинение АЧТВ и МНО (табл. 2).

Таблица 1

Изменение показателей кислотно-щелочного равновесия у больных хирургического профиля в период стационарного лечения (Медиана [25й; 75 перцентили])

Показатель КЩР	До лечения		После лечения	
	контроль n=30	исследуемая группа n=30	контроль n=30	исследуемая группа n=30
pH крови	7,4 [7,37; 7,46]	7,312* [7,24; 7,4]	7,42 [7,36; 7,44]	7,26* [7,156; 7,36]
pCO_2 мм рт. ст.	38,2 [34,2; 41,45]	30,6* [23,9; 43,77]	41,6 [41,12; 48,35]	36,3* [30,8; 49,57]
$t CO_2$ мэкв/л	30,85 [27; 42,05]	16,95* [13,25; 21,42]	38,95 [31,7; 46,32]	18,3* [14,2; 21,67]
pO_2 мм рт. ст.	43,1 [35,8; 46,25]	45,65 [38,5; 53,4]	41,6 [38,12; 48,8]	52 [40,5; 64,97]
SB стандартный бикарбонат мэкв/л	24,2 [22,9; 27,02]	18,5* [15,45; 20,67]	26,65 [23,8; 30,6]	17,3* [14,35; 21,7]
HCO_3 ммоль/л	24,9 [23,32; 28,15]	16* [12,7; 18,8]	29,4 [25,67; 32,55]	16,3* [12,67; 20,67]
BE ммоль/л	1,45 [-1,0; 3,35]	-8,7* [-12,4; -4,77]	2,95 [0,22; 6,75]	-10,45* [-14,27; -3]

Примечание: * – ($p < 0,05$), различия достоверны между контролем и исследуемой, n – количество больных, ** – достоверность различий между исследуемой группой до и после лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели гемокоагуляции у больных хирургического профиля в период стационарного лечения (Медиана [25й; 75 перцентили])

Показатели гемокоагуляции	До лечения		После лечения	
	контроль n=30	исследуемая группа n=30	контроль n=30	исследуемая группа n=30
Фибриноген г/л	363,5 [260,25; 500,5]	325 [226,25; 512,5]	335,5 [277,25; 528,75]	242 [192,25; 471,25]
ПВ секунды	17,1 [14,2; 19,52]	17,8 [14,62; 23,65]	17,8 [15,25; 20,85]	20,25* ** [15,85; 32,32]
ПИ %	56,15 [45,22; 74,05]	65 [45; 85]	60 [42,97; 72,75]	50,5 [41; 83,25]
АЧТВ секунды	31,8 [25,25; 39,18]	46,8* [38,85; 71]	34,3 [26,92; 40,75]	45,2* [36,52; 51,8]
ТВ секунды	12,3 [10,62; 13,7]	14,83 [10,02; 18,12]	12,6 [11,42; 14,12]	11,3 [10,01; 14,15]
МНО	1,16 [1,06; 1,45]	1,43* [1,33; 1,95]	1,37 [1,1; 1,52]	1,54* ** [1,35; 2,21]
В-нафтоловый тест (+)	0[0]	0 [0; 1,75]	0[0]	0,5 [0; 2]
Тромбоциты/мкл	257,5 [198,25; 335,5]	129* [111; 260]	219,5 [134,5; 288,5]	87* ** [62; 150]

Примечание: * – ($p < 0,05$), различия достоверны между контролем и исследуемой группой, ** – достоверность различий между исследуемой группой до и после лечения ($p < 0,05$).

На фоне проведенной терапии у пациентов исследуемой группы продолжал снижаться рН крови в среднем с $7,3 \pm 0,029$ до $7,25 \pm 0,03$, без динамики оставался уровень стандартных бикарбонатов, буферных оснований, концентрация бикарбонатов. Подобная тенденция говорит о тяжести состояния больных и прогрессировании метаболических расстройств. На фоне нарушений КЩР нарастали сдвиги гемокоагуляции в сторону гипокоагуляции, о чем свидетельствовало удлинение ПВ, АЧТВ, МНО, снижение количества тромбоцитов, что, по-видимому, связано с уменьшением их ζ -потенциала, так как избыток протонов при ацидозе понижает степень диссоциации карбоксильных групп остатков сиаловых кислот и уменьшает величину электростатического заряда клеток, способствуя неспецифическому взаимодействию и склеиванию кровяных пластинок [1]. Отмечено также, что снижение уровня фибриногена в исследуемой группе с 325 до 242 г/л не достигало степени достоверности, возможно, это обусловлено течением системного воспалительного процесса. Разнонаправленные значения в виде удлинения ПВ и укорочения ТВ указывают на вторую стадию ДВС-синдрома (табл. 2). Общая летальность в исследуемой группе составила 100 %. По данным патологоанатомического исследования у всех больных были выявлены признаки геморрагического синдрома во внутренних органах: множественные мелкоточечные, очаговые кровоизлияния в париетальную и висцеральную плевру, эпикард, слизистые и серозные оболочки ЖКТ, мочевыводящие пути, капсулу почек.

Проведенный корреляционный анализ выявил у больных при поступлении обратную зависимость между концентрацией стандартных бикарбонатов (SB) (-0,45), буферных оснований (BE) (-0,413) и международным нормализованным временем; общей углекислотой ($t\text{CO}_2$) (-0,405), уровнем гидрокарбонатов (HCO_3^-) (-0,468) и протромбиновым временем, а также; $t\text{CO}_2$ (-0,37) и АЧТВ. Таким образом, снижение SB, BE, $t\text{CO}_2$ и HCO_3^- приводит к гипокоагуляции (удлинение МНО, протромбинового времени, АЧТВ). Несмотря на проведенное лечение, которое включало коррекцию КЩР, инфузионную, оксигенотерапию, применение антикоагулянтов метаболические расстройства нарастали и развивался ДВС-синдром. При этом сохранялась обратная зависимость между SB (-0,450), $p\text{CO}_2$ (-0,361), HCO_3^- (-0,415) и МНО. Была выявлена прямая зависимость между концентрацией фибриногена и рН крови (+0,413), SB (+0,561), BE (+0,428), $t\text{CO}_2$ (+0,438), HCO_3^- (+0,555). Падение концентрации фибриногена является одним из основных показателей развития ДВС-синдрома наряду со снижением количества тромбоцитов и появлением в кровотоке Д-димеров [7]. Таким образом, сдвиг рН в кислую сторону, нарастающий дефицит гидрокарбонатов, стандартных бикарбонатов, буферных оснований приводит к снижению концентрации фибриногена. Появление обратной связи между $p\text{O}_2$ и фибриногеном (-0,467) объясняется, по-видимому, эффектом от оксигенотерапии. Прямая корреляционная связь между SB и АЧТВ (+0,453) связана с некоторым укорочением АЧТВ после лечения (табл. 3, 4).

Таблица 3

Корреляция показателей гемокоагуляции у больных хирургического профиля с метаболическим ацидозом и рН крови, $p\text{O}_2$, уровнем стандартного бикарбоната и буферных оснований (r_s)

Изучаемый показатель	рН крови		$p\text{O}_2$		SB		BE	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Δ Фибриноген	0,016	0,413*	-0,164	-0,467*	-0,126	0,561*	-0,019	0,428*
Δ АЧТВ	0,098	0,341	0,265	0,095	-0,077	0,453*	-0,126	-0,346
Δ МНО	0,17	-0,087	0,193	0,046	-0,45*	-0,167	-0,413*	-0,162

Примечание: * – зависимость между показателем КЩР крови и показателями гемокоагуляции, r_s – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

**Корреляция показателей гемокоагуляции у больных хирургического профиля
с метаболическим ацидозом и pCO_2 , tCO_2 , HCO_3 (г)**

Изучаемый показатель	pCO_2		tCO_2		HCO_3	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ΔФибриноген	-0,266	0,061	-0,071	0,438*	-0,111	0,555*
ΔАЧТВ	-0,294	0,058	-0,37*	-0,263	-0,283	-0,359
ΔМНО	0,231	-0,361*	-0,193	-0,315	-0,22	-0,415*
ΔПВ	-0,028	0,027	-0,405*	-0,173	-0,468*	-0,282

Примечание: * – зависимость между показателем КЩР крови и показателями гемокоагуляции, r_s – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Таким образом, снижение концентрации буферных оснований ВЕ, стандартных бикарбонатов SBC , гидрокарбонатов HCO_3^- , общей углекислоты tCO_2 , pCO_2 и сдвиг pH крови в кислую сторону приводят к гипокоагуляции (увеличению МНО, протромбинового времени, АЧТВ, падению концентрации фибриногена и тромбоцитов) и развитию ДВС-синдрома у больных хирургического профиля в критических состояниях.

Несмотря на проведенное лечение, явления метаболического ацидоза и гипокоагуляции нарастали у всех пациентов, что, в конце концов, привело к летальному исходу. Традиционно в тяжёлых случаях ацидоза вводят большие дозы гидрокарбоната натрия, но эффективность этой терапии остаётся низкой. Интересно, что метаболический алкалоз, вызванный введением бикарбоната натрия может привести к существенному увеличению образования лактата. Это связано с тем, что внутриклеточный ацидоз блокирует активность фермента фосфосруктокиназы, тем самым ограничивая скорость гликолиза и способствуя накоплению пирувата и лактата (замыкая порочный круг). Не удивительно, что введение больших доз бикарбоната кажется необходимым, но мало эффективным [12].

Список литературы

1. Альфонсов В. В., Бочарникова Н. В., Альфонсова Е. В. Ацидоз, гемостаз и морфология органов пищеварительной системы. Чита : Изд-во ЗабГПУ, 2005. 120 с.
2. Голубцов В. В. Причины возникновения, прогнозирование, диагностика и лечение синдрома полиорганной недостаточности при постгеморрагических и септических состояниях : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27. Краснодар, 2005. 257 с.
3. Горизонтов П. Д. Гомеостаз. М. : Медицина, 1981. 576 с.
4. Горн М. М., Хейтц П., Сверинген Л. Водно-электролитный баланс / пер. с англ. СПб. : Невский Диалект, 1999. 320 с.
5. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита : Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
6. Малышев В. Д. Кислотно-щелочное равновесие и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии М. : Медицина, 2005. 228 с.
7. Момот А. П., Мамаев А. Н. Диагностика и терапия ДВС-синдрома // Гемостазиология. 2011. № 1. С. 11–26.
8. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. 2-е изд. М. : Медицина, 2006. 544 с.
9. Рябов Г. А. Синдромы критических состояний. М. : Медицина, 1994. 288 с.
10. Шутеу Ю. Шок. Бухарест : Военное издательство, 1981. 424 с.
11. Abbreviated laparotomy and planned reoperation for critically injured patients / Burch J. M. et al. // Ann. Surg. 1992. Vol. 215(5). P. 476–484.
12. Pasvol G. The treatment of complicated and severe malaria // Br. Med. Bull. 2005. P. 75–76.
13. Sharp K. W., Locicero R. J. Abdominal packing for surgically uncontrollable hemorrhage // Ann. Surg. 1992. Vol. 215(5). P. 467–475.

Рукопись поступила в редакцию 02.12.2011